



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 ianuarie 2015
EMA/PRAC/63317/2015
Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență

Recomandările PRAC privind semnalele pentru actualizarea informațiilor referitoare la produs

Adoptate la reuniunea PRAC din 6-9 ianuarie 2015

1. Atorvastatină, fluvastatină, lovastatină, pitavastatină, pravastatină, simvastatină – miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) (EPITT no 18140)

Ca urmare a analizării dovezilor disponibile din literatura de specialitate, PRAC a fost de acord cu faptul că deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin atorvastatină, simvastatină, pravastatină, fluvastatină, pitavastatină sau lovastatină trebuie să depună o variație, în decurs de 2 luni, pentru modificarea informațiilor referitoare la produs, conform descrierii de mai jos (textul nou introdus este subliniat):

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP):

Punctul 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

Punctul 4.8 – Reacții adverse:

Tulburări musculo-scheletice:

Cu frecvență necunoscută: Miopatie necrotizantă mediată imun (vezi pct. 4.4)

Prospect:

Punctul 2:

De asemenea, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți o slăbiciune musculară permanentă. Pot fi necesare analize de sânge suplimentare pentru diagnosticarea acesteia și utilizarea altor medicamente pentru a trata această slăbiciune.

Punctul 4:

Reacții adverse cu frecvență necunoscută: slăbiciune musculară permanentă.



2. Gadodiamidă; acid gadopentetic; gadoversetamidă – fibroză sistemică nefrogenă la pacienții cu afectare renală acută (EPITT no 408)

Ca urmare a analizării dovezilor disponibile, PRAC a fost de acord cu faptul că deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru Omniscan, Optimark și Magnevist trebuie să depună o variație, în decurs de 2 luni, pentru modificarea informațiilor referitoare la produs, conform descrierii de mai jos (textul nou introdus este subliniat/textul care trebuie eliminat este ~~șters~~). Prospectele trebuie actualizate în consecință. Ca urmare a modificărilor autorizațiilor de punere pe piață pentru aceste medicamente, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru orice medicamente care conțin aceeași substanță activă trebuie să depună o cerere de variație corespunzătoare.

Modificări ale RCP pentru Omniscan (gadodiamidă) și Magnevist (acid gadopentetic)

4.2 Doze și mod de administrare

[...]

Insuficiență renală

<Denumirea comercială inventată> este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²) și/sau afectare renală acută și la pacienții aflați în perioada perioperatorie pentru transplant hepatic (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

<Denumirea comercială inventată> este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30ml/min și 1,73 m²) și/sau afectare renală acută, la pacienții aflați în perioada perioperatorie pentru transplant hepatic și la nou-născuții cu vârsta de până la 4 săptămâni (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[...]

Pacienți cu insuficiență renală

Înainte de administrarea <denumirea comercială inventată>, toți pacienții trebuie investigați prin efectuarea de analize de laborator pentru depistarea unei eventuale disfuncții renale.

Au existat raportări de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) asociată cu utilizarea < denumirea comercială inventată > și a unor substanțe de contrast care conțin gadoliniu la pacienții cu insuficiență renală severă acută sau cronică (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²) și/sau afectare renală acută. < Denumirea comercială inventată > este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Pacienții cărora li se efectuează un transplant hepatic prezintă un risc deosebit, deoarece incidența insuficienței renale acute este mare la această grupă de pacienți. Prin urmare, < denumirea comercială inventată > este contraindicat ~~la pacienții cu insuficiență renală severă~~, la pacienții aflați în perioada perioperatorie pentru transplant hepatic și la nou-născuți (vezi pct. 4.3).

Modificări ale RCP pentru Optimark (gadoversetamidă)

4.2 Doze și mod de administrare

[...]

Insuficiență renală și hepatică

Optimark este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²) și/sau afectare renală acută și la pacienții cărora li s-a efectuat un transplant hepatic sau la cei aflați în perioada perioperatorie pentru transplant hepatic (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

[...]

Optimark este contraindicat

- la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²) și/sau afectare renală acută.
- la pacienții cărora li s-a efectuat un transplant hepatic sau
- la pacienți aflați în perioada perioperatorie pentru transplant hepatic și
- la nou-născuții cu vârsta sub 4 săptămâni (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[...]

Pacienți cu insuficiență renală

Înainte de administrarea Optimark, toți pacienții ar trebui investigați prin efectuarea de analize de laborator pentru depistarea unei eventuale disfuncții renale.

Au existat raportări de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) asociată cu utilizarea Optimark și a unor substanțe de contrast care conțin gadoliniu la pacienții cu insuficiență renală severă acută sau cronică (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²) și/sau afectare renală acută. Optimark este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Pacienții la care s-a efectuat sau urmează să se efectueze un transplant hepatic prezintă un risc deosebit, deoarece incidența insuficienței renale acute este mare la această grupă de pacienți. Prin urmare, Optimark este contraindicat la pacienții la care s-a efectuat sau urmează să se efectueze un transplant hepatic și la nou-născuți (vezi pct. 4.3).

3. Litiu – tumori solide renale (EPITT no 18090)

Având în vedere datele disponibile, PRAC a fost de acord că sunt suficiente dovezi pentru a concluziona că utilizarea pe termen lung a litiului poate induce microchisturi, oncocitoame și carcinoame renale la nivelul ductelor colectoare. Prin urmare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin litiu trebuie să depună o variație, în decurs de 2 luni, pentru modificarea informațiilor referitoare la produs, conform descrierii de mai jos (textul nou introdus este subliniat). În plus, trebuie întreprinse măsurile de farmacovigilență de rutină, pentru a caracteriza mai bine riscul.

RCP:

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tumori renale: au fost raportate cazuri de microchisturi, oncocitoame și carcinoame renale la nivelul ductelor colectoare la pacienții cu insuficiență renală severă cărora li s-a administrat litiu timp de mai mult de 10 ani (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Cu frecvență necunoscută: microchisturi, oncocitoame și carcinoame renale la nivelul ductelor colectoare (în terapia pe termen lung) (vezi pct. 4.4).

Prospect:

2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> <numele medicamentului>

Atenționări și precauții:

Tumori renale: pacienții cu insuficiență renală severă cărora li s-a administrat litiu timp de mai mult de 10 ani pot prezenta risc de dezvoltare a unei tumori renale benigne sau maligne (microchisturi, oncocitoame și carcinoame renale la nivelul ductelor colectoare).

4. Reacții adverse posibile:

Cu frecvență necunoscută: tumori renale benigne/maligne (microchisturi, oncocitoame și carcinoame renale la nivelul ductelor colectoare) (în terapia pe termen lung).

Produsele homeopate care conțin litiu nu sunt afectate de această recomandare a PRAC.

4. Paroxetină – agresivitate (EPITT no 18089)

Ținând cont de toate datele disponibile, PRAC a fost de acord cu faptul că toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele care conțin paroxetină trebuie să depună o variație, în decurs de 2 luni, pentru modificarea informațiilor referitoare la produs (punctul 4.8 din RCP și punctul 4 din prospect) conform descrierii de mai jos (textul nou introdus este subliniat).

RCP:

Punctul 4.8 – Reacții adverse:

Tulburări psihice

Cu frecvență necunoscută: agresivitate

Notă de subsol - în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață au fost observate cazuri de agresivitate

Prospect:

Punctul 4 Reacții adverse posibile:

Cu frecvență necunoscută: agresivitate

5. Valproat și substanțe înrudite – toxicitate mitocondrială (EPITT no 17956)

Luând în considerare datele depuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și opinia prezentată de grupul de lucru pentru farmacogenetică, PRAC a concluzionat că dovezile sunt suficiente pentru a susține asocierea cauzală dintre valproat și agravarea bolilor mitocondriale preexistente, inclusiv apariția riscului de hepatotoxicitate la pacienții cu mutații ale genei POLG (polimerază gamma).

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin valproat (și substanțe înrudite) trebuie să depună o variație, în decurs de 2 luni, pentru modificarea informațiilor referitoare la produs, conform descrierii de mai jos (textul nou introdus este subliniat).

RCP:

4.3. Contraindicații

Valproatul este contraindicat la pacienții diagnosticați cu tulburări mitocondriale cauzate de mutații la nivelul genei nucleare care codifică enzima mitocondrială polimerază γ (POLG), de exemplu pacienți cu sindrom Alpers-Huttenlocher, precum și la copiii cu vârsta sub doi ani suspectați a avea o tulburare asociată POLG (vezi pct. 4.4).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții suspectați sau diagnosticați cu boală mitocondrială

Valproatul poate declanșa sau agrava semnele clinice ale bolilor mitocondriale preexistente cauzate de mutații la nivelul ADN-ului mitocondrial, cum sunt mutațiile la nivelul genei nucleare care codifică POLG. Au fost raportate, în special, insuficiență hepatică acută indusă de valproat și decese de cauze hepatice cu o frecvență mai mare la pacienții cu sindroame neurometabolice ereditare cauzate de mutații ale genei pentru enzima mitocondrială polimerază γ (POLG), de exemplu pacienți cu sindromul Alpers-Huttenlocher.

Tulburările asociate POLG trebuie suspectate la pacienții cu antecedente familiale sau cu simptome caracteristice unei tulburări asociate POLG, incluzând, dar fără a se limita la encefalopatie de etiologie necunoscută, epilepsie refractară la tratament (focală, mioclonică), status epilepticus la prezentare, întâzieri de dezvoltare, regresie psihomotorie, neuropatie senzitivo-motorie axonală, miopatie, ataxie cerebeloasă, oftalmoplegie sau migrenă complicată cu aură occipitală. Testarea mutației genei POLG trebuie realizată în conformitate cu practica clinică actuală pentru evaluarea din cadrul diagnosticării unor astfel de tulburări (vezi pct. 4.3).

Prospect: Informații pentru <pacient><utilizator>

Punctul 2. Ce trebuie să știți înainte să <luați><utilizați><denumirea medicamentului>

Nu <luați><utilizați> <denumirea medicamentului>:

Dacă aveți o boală genetică care determină o modificare la nivel mitocondrial (de exemplu, sindromul Alpers-Huttenlocher)

Atenționări și precauții

Înainte să<luați><utilizați> <denumirea medicamentului>, adresați-vă medicului dumneavoastră<sau><,><farmacistului><sau asistentei medicale>

Dacă știți că în familia dumneavoastră sunt persoane cu o boală genetică care determină o modificare la nivel mitocondrial.